

Polyradikuloneuritidy

Polyradikuloneuritida (**Guillain-Barré syndrome** = GBS, Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy = AIDP) je **akutní zánětlivé poškození periferních nervů**, včetně míšních kořenů. Někdy dochází i k poškození sensorických, autonomních a kranálních nervů. GBS je charakterizován **progresivní svalovou slabostí (obrnou), parestéziemi a areflexií**. Typická forma má ascendentní, progresivní průběh. Sensorické, autonomní a kmenové léze jsou rovněž běžné. U závažných stavů dochází v důsledku obrny dýchacích svalů k respiračnímu selhání s nutností UPV. Symptomatologie obvykle následuje febrilní, nejčastěji virové onemocnění. Maximální projevy obrny zpravidla přichází po 2 týdnech od začátku onemocnění. S eradikací akutní poliomyelitidy se polyradikuloneuritida stala nejčastější akutní svalovou obrnou u dětí.

První popis nemoci pochází od Landryho z roku 1859. V roce 1916 Guillain, Barré a Strohl dále rozšířili klinický popis nemoci a jako první odhalili typický laboratorní nálezn – **proteinocytologickou disociaci v mozkomíšním likvoru** (zvýšené proteiny při normálním počtu buněk). Likvorologický nálezn v kombinaci s typickým klinickým obrazem dovoluje GBS odlišit od onemocnění s poškozením buněk předních rohů míšních.

Etiologie

U 2/3 pacientů najdeme v anamnéze údaje o gastrointestinální nebo respirační infekci, která předcházela o 1–3 týdny rozvoji nemoci. Z infekcí přichází do úvahy EBV, CMV, HBV, HIV, varicella, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydie, Campylobacter jejuni. V rámci imunizace se jako o triggeru uvažuje o očkování proti chřipce a vzteklině. GBS je dávána i do souvislosti s malignitami jako jsou Hodgkinské i neHodgkinské lymfomy, graviditou nebo užíváním některých léků (penicilamin, kaptopril, danazol) nebo drog (heroin).

Patofyziologie

Z hlediska patofyziologie byly popsány **demyelinizující** a **axonální** formy GBS. U demyelinizující formy nacházíme segmentární demyelinizaci periferních nervů ve spojení s infiltrací zánětlivých buněk. GBS s axonální degenerací se může vyskytnout bez demyelinizace nebo zánětu. Blok vedení vzruchu a demyelinizace motorických nervů jsou odpovědné za progresivní chabou parézu, podobně poškození sensorických nervů způsobuje bolest a parestézie. Mnoho autorů vychází z předpokladu, že **nemoc je způsobena abnormální T-buněčnou odpovědí v souvislosti s předchozí infekcí nebo vakcinací**. Klíčová je zřejmě indukce Th-lymfocytů těmito patogeny. Svou roli hrají i specifické endogenní antigeny, jako myelin P-2, gangliosid GQ1b, GM1, GD1 a GT1a. Molekulární mimikry těchto antigenů, mohou být terčem imunitní odpovědi zprostředkované T-lymfocyty a makrofágy. Výsledkem je potom poškození vláken periferních nervů.

V souvislosti s infekcí Campylobacter jejuni je popisován i epidemický výskyt nemoci. U těchto pacientů nacházíme často antiglykolipidové protilátky. Protože v tomto případě nacházíme degeneraci periferních axonů bez výrazné zánětlivé infiltrace, nazýváme tento typ GBS **akutní motorickou axonální neuropatií (AMAN)**. Prognóza je zde horší, než v souvislosti s jinou infekční etiologií.

Epidemiologie

V USA je udáván výskyt GBS v dětském věku cca **0,5–1,5 na 100 000 dětí do věku 18 let**. Mortalita je udávána < 5 % a je nejčastěji v souvislosti s nediagnostikovanými případy. Smrt již není nejčastěji v důsledku respiračního selhání (časná diagnostika a možnosti UPV), ale v souvislosti se **srdeční arytmií** nebo dysautonomií. Úmrtnost u dětí je signifikantně nižší než u dospělých. Úplné uzdravení během 3–12 měsíců je udávané u 90–95 % pacientů. Naopak u 5–10 % pacientů se můžeme setkat s trvalými následky. **Průměrný věk výskytu GBS je 4–8 let**. Recidiva nemoci je uváděna < 5%, relativně častěji v prvních 2–3 týdnech po aplikaci HDIVIG ve dvoudenním kurzu. Velmi vzácný je chronický progresivní průběh choroby, známý jako **chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie** (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, **CIDP**).

Klinický obraz

Začátek nemoci přichází během 2–4 týdnů po akutním onemocnění nebo imunizaci. Hlavním příznakem je chabá paréza (v anglické literatuře weakness) s hypo- až areflexií, která typicky začíná na dolních končetinách a postupuje ascendentně na trup (poškozeno může být i dýchací svalstvo), horní končetiny. Nakonec může dojít i k poškození očních svalů. Tento typický průběh nazýváme **Landryho ascendentní parálýzou**. Pacienti s GBS si stěžují na slabost, parestézie a poruchu rovnováhy. Progrese přichází v hodinách, dnech nebo i týdnech. Paréza je většinou symetrická, fyzikálním korelátem je hypo/areflexie. V iniciální fázi onemocnění mohou být ještě výbavné proximální reflexy. Bolest a parestézie jsou častější u dětí než u dospělých, často přichází před rozvojem paréz. Bolest bývá u poloviny dětských pacientů iniciálním příznakem, nejčastěji je bolest udávána v oblasti ramen, zad, hýždí a stehů (dětí mohou preferovat polohu na břiše). Přichází nejčastěji u pacientů s prudkým začátkem onemocnění. Parestézie začínají obvykle na prstech, následně postupují, podobně jako parézy, ascendentně. U 10–15 % dětí bývá popisována retence moči v důsledku poruchy sfinkterů. Snížené bývá hluboké cití.

Porucha rovnováhy je nejčastěji v souvislosti se slabostí/parézami. Ataxie ovšem může být součástí **Miller-Fisherovy varianty GBS** (ataxie, oftalmoplegie, areflexie). Pacienti s těmito příznaky mají nižší riziko respiračního selhání, častým triggerem onemocnění bývá C. jejuni.

Ještě vzácnější variantou GBS je **BBE** (Bickerstaff's brainstem encephalitis), která podobně jako Miller-Fisherova varianta zahrnuje ataxii a oftalmoplegii, navíc nacházíme letargii, ztrátu extenzorových plantárních reflexů nebo hemisenzorickou ztrátu. Pacienti mívají obvykle dobrou prognózu.

Dalšími možnými symptomy nemoci jsou **polyneuritis cranialis** (diplegie n. facialis, okohybných nervů, nervus abducens). Klinickým korelátem jsou parézy v obličeji (mohou být asymetrické!), dysartrie, dysfázie, diplopie. Pharyngo-cerviko-brachiální syndrom, akutní senzorická neuropatie nebo akutní pandysautonomie. Mezi příznaky **autonomní dysfunkce** patří ortostatická hypotenze nebo hypertenze, pupilární dysfunkce, porucha funkce potních žláz, arytmie (nejčastěji sinusová tachykardie), paralytický ileus, hypotermie nebo hypertermie.

Mezi významné komplikace GBS můžeme řadit pneumonii, ARDS, sepsi, obstipaci, gastritidu, plicní embolii. U cca 1 % pacientů se může vyvinout intrakraniální hypertenze s edémem papil. Tito pacienti vykazují symptomatologii pseudotumoru cerebri.

Ústup klinických obtíží zpravidla pozorujeme 2–4 týdny po začátku klinické symptomatologie. Neurologické funkce se objevují v opačném sledu než při začátku onemocnění, tj. jako první ustupuje paréza očních svalů, poslední potom paréza dolních končetin. U dětí je úprava neurologických funkcí většinou úplná. Následky jsou častější u pacientů s postižením kraniálních nervů, intubací a při těžkých parézách v době diagnostiky.

U AMAN většinou nebývá porucha čítí, respirační selhání je frekventní a přichází již během jednoho týdne. Objevit se mohou distální atrofie. Doba obtíží může trvat i 5 měsíců.

Vedoucím klinickým příznakem jsou chabé parézy (většinou symetrické) a ve fyzikálním vyšetření zjištěná hypo/areflexie!

Diagnostika

Diagnostika GBS je postavena na:

- typickém **klinickém nález**u (viz tabulka);
- vyšetření **likvoru** lumbální punkcí;
- **EMG**;
- v indikovaných případech **MRI** vyšetřením.

V rámci biochemie můžeme někdy prokázat hyponatremii při rozvoji SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone), u 1/3 pacientů mohou být zvýšené transaminázy. Někdy můžeme prokázat pozitivitu protilátek proti periferním a centrálním nervům. Protilátky proti gangliosidům, zejm. GM1 a GD1 jsou typické pro formy s axonální degenerací, pozitivita anti-GM1 znamená často horší prognózu onemocnění, průkaz anti-GQ1b může být pozitivní u pacientů s Miller-Fisherovou variantou nebo BBE a je důležitým diferenciativním diagnostickým markerem. Protilátky proti gangliosidům jsou často v asociaci s recentní infekcí C. jejuni. K průkazu Campylobacter jejuni jako vyvolavatele GBS je vhodný serologický průkaz protilátek, neboť v době manifestace polyradikuloneuritidy je Campylobacter ve stolici většinou již negativní.

| kritéria <i>nutná</i> pro diagnózu | kritéria <i>podporující</i> diagnózu |
|--|--|
| progredující svalová slabost > 1 končetiny | progrese symptomů během dnů – 4 týdnů |
| areflexie/hyporeflexie šlachových reflexů | většinou symetrické projevy |
| | mírná senzorická porucha |
| | postižení hlavových nervů (n. VII) |
| | autonomní dysfunkce |
| | absence horečky |
| | proteinocytologická disociace v likvoru |
| | typické znaky na EMG (segmentární demyelinizace) |

Lumbální punkce podporuje diagnózu demyelinizace při nálezu proteinocytologické disociace (vzestup proteinorachie během 3 týdnů od začátku onemocnění), bez průkazu aktivní infekce (absence pleiocytózy). V praxi je důležité myslet na diagnosu GBS i při iniciální negativitě likvoru, neboť během prvních 48 hodin od začátku typické symptomatologie, likvor může být zcela negativní. Není proto vzácností, že jsou nutné i opakované lumbální punkce. Většina pacientů má normální počet leukocytů v moku, ale není vzácná i lehká pleiocytóza do 50 buněk na mililitr. Naopak > 50 leukocytů na mililitr může vést ke zpochybnění diagnózy GBS.

Téměř za 2 týdny po začátku obtíží lumbosakrální MRI scan prokazuje zvýšené vychytávání gadolinia. U pacientů s BBE nacházíme změny až u 30 % pacientů.

V rámci vyšetřovacích metod MRI zůstává "náhradníkem", indikací jsou zejm. stavy s nejasnou klinikou nebo EMG záznamem. Naopak follow-up MRI může predikovat klinický průběh onemocnění.

Pro zachycení počáteční respirační insuficience je zásadní spirometrické vyšetření u spolupracujících dětí, významnou hodnotou je potom NIF = negativní inspirační flow, MIF = maximal inspiratory force a hodnota vitální kapacity vztahená na kilogramy hmotnosti. Další vyšetření zahrnují RTG hrudníku a hodnotu krevních plynů. Tato vyšetření jsou také základem diagnostiky respiračního distresu u nespolupracujících nemocných.

EMG vyšetření prokazuje řadu změn: patologickou F odpověď, zvýšení distálních latencí, blok vedení a sníženou rychlost vedení motorických a senzorických nervů. EMG je rovněž přínosné v diagnostice axonální formy postižení. Přestože EMG změny se objevují již během prvního týdne od nástupu symptomatologie, je rozumné s vyšetřením

počkat aspoň 7–10 dní, aby výsledek byl co nejvíce validní. Velmi včasné provedení EMG může být podobně jako u lumbální punkce negativní.

V rámci kardiálního postižení můžeme prokázat řadu patologických nálezů na EKG: druhý až třetí stupeň AV blokády, abnormality T vlny, deprese ST, rozšíření QRS komplexu.

Histologické vyšetření nepatří do standardu vyšetřovacího plánu. U demyelinizující formy nacházíme v oblasti periferních nervů známky demyelinizace společně s mononukleární infiltrací lymfocyty a makrofágy.

Závažnost neurologického postižení určují skorovací schemata (viz Ordinal disability score). Známkou závažného průběhu je ztráta schopnosti samostatné chůze.

Ordinal disability score

| Score | funkční schopnost |
|-------|---|
| 0 | normální |
| 1 | schopen běhu |
| 2 | schopen samostatné chůze 5 metrů |
| 3 | schopen chůze s pomocí |
| 4 | neschopen chůze, schopen zvednout nohy |
| 5 | neschopen chůze, neschopen zvednout nohy |
| 6 | nutnost intubace a arteficiální ventilace |

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika GBS v dětském věku zahrnuje zejména spektrum progresivních, symetrických paréz. Nutno zvažovat **botulismus**. Zde nacházíme nejen svalovou slabost, ale též postižení extraokulárních svalů a obstrukci. Oftalmoplegie bývá přítomna též u **myasthenia gravis**. Tuto diagnostickou jednotku pomůže vyloučit typický nález na EMG (rychlá redukce amplitudy akčních potenciálů po opakované stimulaci). GBS-like symptomatologii nacházíme u **lymeské borreliózy** nebo infekce HIV. Zde je charakteristický nález pleiocytózy v mozkomíšním moku. Míšní abnormality se mohou někdy projevit progresivní slabostí a fyzikální vyšetření může pomoci odlišit míšní syndrom od difúzní neuropatie. **Transverzální myelitida** se může rovněž projevit progresivní paralýzou, hyporeflexií a bolestí zad. Poliomyelitida a další enterovirové infekce předních rohů míšních způsobují akutní fokální a asymetrickou parézu končetin, obvykle současně s bolestí a horečkou.

Další příčinou akutní neuropatie mohou být **otravy** těžkými kovy, organofosfáty, nežádoucí účinky vinkristinu.

Vzácně přísátí klíštěte může způsobit ascendentně postupující paralýzu. Děti by proto měly být pečlivě vyšetřeny, zda nemají na sobě přísaté klíště. Po odstranění klíštěte klinické obtíže rychle ustupují.

Terapie

V rámci monitoringu nemocných s GBS musíme evidovat:

- tělesnou teplotu,
- krevní tlak,
- srdeční a dechovou frekvenci,
- respirační funkce (spirometrie),
- diurézu.

Léčba GBS je primárně zaměřená na imunomodulaci a zahrnuje dvě základní možnosti:

- podání vysokých dávek intravenosních **imunoglobulinů**,
- **plazmaferézu**.

Dříve doporučené kortikoidy se dnes již nepodávají, protože se neprokázal jejich pozitivní vliv na průběh onemocnění.

Vysokodávkované intravenosní imunoglobuliny

HDIVIG podáváme v celkové dávce 2 g/kg i.v. Používáme buď dvoudenní kurz podávání v jednotlivé dávce 1 g/kg nebo podáváme 400 mg/kg po dobu 5 dní. Některé studie poukazují na lepší terapeutický efekt dvoudenního kurzu nebo dokonce podání v jedné jediné dávce, zejm. v situacích rychlé neurologické deteriorace. Jiné studie naopak poukazují na frekventnější časné relapsy při užití krátkého kurzu léčby. IVIG redukují tíži onemocnění stejně jako trvání symptomů. Nicméně dlouhodobý výsledek nemusí být IVIG zásadně ovlivněn.

Princip účinku zahrnuje neutralizaci cirkulujících protilátek proti myelinu prostřednictvím anti-idiotypických protilátek, down-regulation prozánětlivých cytokinů, blokádu Fc receptorů pro makrofágy, supresi T i B-lymfocytů, blokádu komplementové kaskády. HDIVIG usnadňují též remyelinizaci.

Nežádoucí účinky HDIVIG jsou většinou mírné, ale ne vzácné. Patří mezi ně alergické reakce, transientní jaterní dysfunkce, migrenózní bolesti hlavy, horečka, exantém ev. s pruritem, hypertonus, syndrom aseptické meningitidy, proteinurie, renální dysfunkce, hemolytická anémie, zvýšená viskozita séra (trombembolické příhody), petechie.

Není-li nebezpečí z prodlení je vhodné provést screening na deficit IgA, jehož výskyt v populaci je 1:1 000. U těchto pacientů je potom indikován IgA – depleted IVIG.

Plazmaferéza

Užití plazmaferézy rovněž snižuje závažnost onemocnění a zkracuje průběh. Principem účinku je odstranění protilátek, cytokinů, složek komplementu a dalších mediátorů z cirkulace. Některá pediatrická centra tuto metodu preferují před HDIVIG, ale limitem bývá tělesná hmotnost < 15 kg, kde často bývá již obtížné zajistit centrální žilní vstup pro plazmaferézu, neboť metoda vyžaduje velký průměr centrální linky.

Doporučované je provedení 4–5 plazmaferés v rozpětí 5–10 dnů. Mezi nevýhody plazmaferézy patří nedostupnost, nepatrně vyšší cena, nutnost hemodialyzačního katetru a komplikace vyplývající z plazmaferézy (hypotenze, hyperkalcemie, krvácení z deplece koagulačních faktorů, sepse z deplece Ig, trombocytopenie).

Aspekty užití plazmaferézy

| Výhody | Nevýhody |
|---|---|
| žádné alergické reakce | nedostupnost |
| nižší frekvence relapsů | nepatrně vyšší cena |
| nepatrně vyšší efekt terapie | nutnost hemodialyzačního katetru |
| fakultativní možnost ambulantní léčby (USA) | komplikace (hypotenze, sepse z deplece Ig, trombocytopenie) |

Srovnání plazmaferesy a HDIVIG

Není statisticky signifikantní rozdíl mezi účinností HDIVIG a plazmaferézou. Obě metody urychlují uzdravení pacientů se závažným průběhem nemoci, tj. pacientů, kteří vyžadují " pomoc při chůzi " (Cochrane Database Review, důkaz stupně A). Současné užití plazmaferézy a následné podání HDIVIG již nezvyšuje více efektivitu léčby.

Kortikoidy v randomizovaných studiích nepřinesly ve srovnání s kontrolou žádný terapeutický efekt (Cochrane Database Review, důkaz stupně A).

Preference HDIVIG či plazmaferézy závisí hodně na zvyklostech pracoviště a jeho možnostech. Existují však určitá kritéria, kdy je vhodné až nutné se přiklonit k jedné nebo druhé metodě.

indikace plazmaferesy a HDIVIG v léčbě GBS

| Plazmaferéza | HDIVIG |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| kongestivní srdeční selhání | atypické GBS (antiglykolipidové Ig) |
| renální insuficience | autonomní instabilita |
| gravidita | symptomatologie > 28 dní |
| v OA vedlejší účinky | infekční onemocnění |
| předchozí léčby IVIG | průjmy |
| IgA deficience | relaps onemocnění |

Indikace intubace a UPV

O intubaci a mechanické ventilaci uvažujeme při snížení vitální kapacity < 5 ml/kg t.h. nebo při průkazu hypoxie ($pO_2 < 70$ mmHg). U spolupracujících dětí (obvykle děti starší 5 let) je užitečné stanovení maximální (negativní) inspirační síly, negative inspiratory force = NIF. Hodnota ≤ 20 cm H₂O predikuje velmi omezenou inspirační schopnost, respirační distres a nutnost UPV. Naopak hodnoty ≥ 40 cm H₂O predikují dobrou spontánní ventilaci.

Další léčebné modality

Další léčebné modality zahrnují podání atropinu u symptomatické bradykardie, ev. kardiostimulaci při AV bloku III. stupně. Léčba tachykardie je nutná jen vzácně. Protože autonomní dysfunkce je typická svoji labilitou, při hypertenzi používáme krátce působící antihypertenziva β -blokátory a při hypertenzní krizi nitroprusid sodný. Hypotenze dobře odpovídá na volumexpanzi. Při dlouhodobé paralýze dolních končetin podáváme nízkomolekulární heparin k prevenci vzniku hluboké žilní trombózy. Dále je třeba věnovat pozornost prevenci a léčbě dekubitů, zajištění adekvátní nutrice, řešení retence moči a obstrukce, prevenci a léčbu gastritidy, adekvátní analgezii při bolestech a dysestéziích, anxiolytickou terapii, prevenci a léčbu infekčních komplikací, prevenci a rehabilitaci kontraktur u pacientů s protrahovaným průběhem. Průkaz *Campylobacter jejuni* ve stolici nebo serologických testech není důvodem k přeléčení, neboť léčba neovlivní průběh onemocnění

Odkazy

Související články

- Polyradikuloneuritis/PGS
- Nervosvalová onemocnění
- Nervosvalová onemocnění (pediatrie)

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Polyradikuloneuritidy*.